

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE ^{N°} 136

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MESSER BORUCH dit Bernard

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 9 Août 1916, à Kalich (Pologne)

Présentée et soutenue publiquement le 15 février 1951

HISTOPLASMOSE PULMONAIRE

Un diagnostic

de calcifications pulmonaires multiples

Président : M. LAVIER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MESSER BORUCH dit Bernard

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 9 Août 1916, à Kalich (Pologne)

Présentée et soutenue publiquement le 15 février 1951

HISTOPLASMOSE PULMONAIRE

**Un diagnostic
de calcifications pulmonaires multiples**

Président : M. LAVIER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Cochin
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	BROCQ (P.)
Clinique de cardiologie	CADENAT (F.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MONDOR (H.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	QUENU (J.)
Clinique de la tuberculose	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	DONZELOT (E.)
Clinique de puériculture	FEVRE (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	MONOD (R.)
Clinique des maladies du sang	BERNARD (E.)
Clinique des maladies du système nerveux	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique des maladies des enfants	LELONG (M.)
Clinique des maladies infectieuses	DEGOS (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	CHEVALLIER (P.)
Clinique gynécologique	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	DEBRE (R.)
	MOLLARET (F.)
	DELAY (J.)
	FUNCK-BRENTANO
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	Hôtel-Dieu
	Bichat
	Cochin
	Pitié
Clinique médicale propédeutique	LIAN (C.)
Cliniques obstétricales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Tarnier
	Baudelocque
	Port-Royal
Clinique ophtalmologique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LANTUEJOUL (P.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	LEVY-SOLAL (E.)
Clinique psychiatrique infantile	LACOMME (M.)
Clinique rhumatologique	VELTER (E.)
Clinique stomatologique	AUBIN (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	RICHEL (C.)
Clinique thérapeutique médicale	HEUYER (C.)
Clinique urologique	COSTE (F.)
Embryologie	DECHAUME (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SENEQUE (J.)
Histologie	CHABROL (E.)
Génétique	FEY (B.)
Hygiène et clinique de la première enfance	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	MOUQUIN (M.)
Médecine du Travail	CHAMPY (C.)
	LAMY (M.)
	CATHALA (J.)
	JOANNON (C.)
	DESOILLE (H.)

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie . . .	CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch.	Pathologie chirurgicale . .	HUGUIER (J.) LAURENCE (G.) LEGER (L.)
	DEBEYRE (J.)		OLIVIER (Cl.)
	DELMAS (A.)		PADOVANI (P.)
Anatomie pathologique	Mlle GAUTHIER- VILLARS (P.) Pr. s. ch.	Pathologie expérimentale .	POILLEUX (M.) ROUX (M.) RUDLER (J.-C.)
	BUSSER (F.)		VERNE (J.-M.)
	FASQUELLE (R.)		
Bactériologie . .	NEVOT (A.)		
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)		
Chimie médicale.	ETTORI (J.) Pr. s. ch.	Pathologie médicale . . .	BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.)
	JAYLE (M.-F.) Pr. s. ch.		CONTE (M.) DECOURT (J.) DOMART (A.)
	SCHAPIRA (G.)		DREYFUS (G.) FAUVERT (R.) HAMBURGER (J.)
Dermato- syphiligraphie .	DEGOS (R.)	Pathologie médicale . . .	KOURILSKY (R.) MAURIC (G.) MILLIEZ (P.)
Histologie . . .	BULLIARD (H.) Pr. s. ch.		PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (St.)
	COUJARD (R.)		TURIAF (J.)
	DESCLAUX (P.)		
Hydrologie . . .	DEBRAY (C.)		
Hygiène	BOYER (J.)	Pédiatrie	LAPLANE (R.) MARIE (J.) LEVY (Mlle J.)
	DEPARIS (M.)		CHEYMOL (J.-H.)
	DEROBERTE (L.)	Pharmacologie .	BARGETON (D.) PARROT (J.-L.) DOGNON (A.)
Médecine légale .	GAULTIER (J.)		Pr. s. ch.
Neurochirurgie .	N...		DJOURNO (A.) GOUGEROT (L.)
Neurologie . . .	SEZE (S. DE)	Physiologie . . .	Psychiatrie . . .
	GRASSET (J.)		BARUK (H.)
	LEPAGE (F.)	Psychiatrie infantile . . .	MICHAUX (L.)
Obstétrique . . .	MAYER (M.)		Stomatologie . .
	MERGER (R.)		CHAPUT (M ^{me} A.)
	RAVINA (J.)	Thérapeutique .	PERRAULT (M.) chargé d'enseign.
Ophtalmologie . .	VARANGOT (J.)		Urologie
	OFFRET (G.)		KUSS (R.)
	DESVIGNES (P.)		
Oto-rhino- laryngologie . .	HALPHEN (E.) Pr. s. ch.		
	MADURO (R.)		
	BRUMPT (L.)		
Parasitologie . .			
Parasitologie coloniale ff . .	CHABAUD		
Pathologie chirurgicale . .	ABOULKER (P.)		
	BAUMANN (J.)		
	GOSSET (J.)		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	{ AMELINE (A.) MENEGAUX (G.) PATEL (J.) SICARD (A.)	Clinique médicale	{ MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
		Clinique obstétricale ..	{ DIGONNET (L.) ECALLE (G.) LACOMME (M.)
Clinique médicale	{ BOULIN (R.) BROUET (G.) CACHERA (R.) GARCIN (J.) HAGUENAU (M.) LENEGRE (J.)	Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
		Clinique O.R.L.	
		Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FRERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAVIER

Professeur de la Chaire de Pathologie Exotique
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Pour le remercier du grand hon-
neur qu'il nous a fait en acceptant
la présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MARCHAND

Electro-Radiologue des Hôpitaux de Paris

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

Préface

De retour du Pacifique, avec les troupes alliées, lors de cette dernière guerre, j'ai eu la possibilité de faire un stage dans un hôpital du Service de Santé américain, c'est là que j'ai conçu l'idée de cette thèse et que j'ai réuni le matériel nécessaire à sa rédaction.

Introduction

Au cours d'un stage dans le Service de radiologie d'un hôpital américain, un aspect très particulier d'image pulmonaire attira notre attention. Aspect d'autant plus frappant qu'il était dans la grande majorité des cas noté chez des sujets en bonne santé apparente, sans antécédent pathologique particulier.

Les clichés étant pris à l'occasion de campagnes antituberculeuses massives et intéressant des tranches importantes de population, il va sans dire que cette campagne était menée par plus d'un poste, néanmoins notre expérience personnelle porte sur plusieurs milliers de clichés.

Au fur et à mesure du développement de ces radiographies pulmonaires, l'image caractéristique de calcification pulmonaire qui nous occupe, revenait avec une fréquence assez grande pour mériter à nos yeux une mention spéciale.

Réunissant tous ces cas de calcifications pulmonaires disséminées, nous vîmes que les lésions avaient en commun :

- un aspect radiographique très caractéristique;
- un caractère asymptomatique;

et que, le plus souvent même, on ne pouvait rien trouver dans les antécédents qui fut l'indice d'une pathologie importante ou significative.

Cette dernière constatation, devant des lésions pulmonaires spectaculaires, ne pouvait manquer d'attirer l'attention, et nous donna l'idée d'en faire le sujet de notre thèse.

Parmi les nombreuses calcifications pulmonaires que nous avons vues, nous n'avons étudié que des cas absolument typiques pour limiter l'étendue de ce travail.

Parmi le matériel à notre disposition nous avons choisi 5 cas personnels, dont les clichés illustreront cette thèse. Ce petit nombre d'exemples suffira, nous l'espérons, à étayer un court exposé, d'ailleurs la multiplication des clichés, ne serait pas d'un intérêt considérable, car les images radiologiques peuvent être ramenées à un petit nombre de cas particuliers, pour le bénéfice de la description.

Nous n'avons pas la prétention ici d'épuiser un sujet dont la connaissance même est extrêmement récente, et dont l'étude est loin d'être terminée. Notre but est de présenter un aperçu d'une pathologie curieuse, et peu connue en dehors de certaines régions.

CHAPITRE I

Histoplasmose généralisée

Quand on prononce le nom d'histoplasmose, on pense à la maladie décrite par CECIL; maladie rare de pronostic fatal, et touchant le système réticulo-endothélial.

Ce n'est pas cette forme que nous nous proposons de décrire, mais une forme pulmonaire, bénigne et encore peu connue de cette maladie.

Avant d'aborder l'étude des faits relatifs à l'histoplasmose pulmonaire, il convient de rappeler brièvement les caractères de l'histoplasmose généralisée, et de faire l'historique de la question.

*
**

En 1906, DARLIN, travaillant dans la région du Canal de Panama, trouve des parasites, dans les cellules endothéliales et dans les monocytes, de certains cas de splénomégalie.

Il pense avoir à faire à des protozoaires et suggère le nom « d'histoplasma capsulatum », pour l'organisme incriminé, et « d'histoplasmose » pour l'affection qu'il détermine.

En 1934, DODD, THOMPkins et DE NOMBREUN isolaient l'organisme d'un cas clinique typique d'histo-

plasmose chez un enfant, et vérifiaient qu'il s'agissait d'une mycose. La même année, AUSMANN et SEKENHEN isolaient ce même champignon chez un malade présentant une affection cutanée tenace.

L'histoplasmose, maladie générale a été trouvée : en Amérique centrale, Argentine, Brésil, Mexique, aux Etats-Unis, en Afrique du Sud, en Océanie, au Portugal et au Soudan Français. Toutes les races semblent susceptibles, ainsi que les deux sexes et à tout âge, mais les enfants semblent relativement plus exposés à cette affection.

Enfin, DE MONBREUN a rapporté le cas d'un chien atteint d'une forme clinique, spontanée, non expérimentale.

HISTOPATHOGENIE

C'est une maladie du système réticulo-endothélial. L'organisme causal, est trouvé dans le cytoplasme des monocytes circulants, dans les tissus phagocytes des différents organes, dans les ganglions lymphatiques, moelle osseuse, et les cellules endothéliales des petits vaisseaux.

Pas de réaction polynucléaire, éosinophile, ni lymphocytaire. Il semble probable que les lésions des différents organes, résultent de thromboses capillaires par des masses cellulaires et produisant des nécroses localisées, les lésions les plus marquées se trouvent dans le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et les poumons.

SYMPTOMES

Les symptômes de début sont peu connus, presque tous les cas décrits n'ayant été vus qu'à la période terminale, ou même post-mortem. Le tableau terminal

est caractérisé par de la cachexie, une pyrexie irrégulière, de la splénomégalie hépatomégalie, de la leucopénie et de l'anémie. Fréquemment sont associés des symptômes pulmonaires : douleur, toux, expectoration. De nombreux cas présentent des ulcérations du tractus gastro-intestinal.

Tous les malades ne présentent pas ce tableau au complet. Diverses formes cliniques sont possibles. Le foie et la rate peuvent ne pas être hypertrophiés, la maladie peut rester localisée aux poumons. Une forme cutanée a été décrite par AUSMANN et SHENKEN.

Mais ces lésions localisées de la forme maligne d'histoplasmose, n'ont été rapportées jusqu'à présent que dans quelques cas peu nombreux.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic peut être envisagé dans des cas de splénomégalie et hépatomégalie, ne faisant pas leurs preuves surtout s'ils sont accompagnés de fièvre irrégulière, de leucopénie et d'anémie.

La preuve en est faite, par la découverte des organismes dans les monocytes du sang circulant, par cultures répétées. Les ponctions de la moelle osseuse sternale pouvant fournir le matériel pour examen direct et culture.

Dans les atteintes pulmonaires, l'expectoration peut-être examinée directement ou inoculée à des souris.

L'évolution de cette affection, très variable dans sa durée, peut aller de quelques semaines à plusieurs années, voir quinze, vingt ans.

Le pronostic est considéré comme presque invariablement fatal.

Le traitement est décevant, de nombreux produits ont été employés sans résultat : iodures, sulfamides,

etc... La radiothérapie est sans effet également. Les lésions ulcéreuses buccales semblent répondre quelque peu au traitement par le radium.

Tel est schématiquement le tableau de l'histoplasmose maladie générale. Depuis le cas de DARLING, en 1906, la connaissance plus approfondie de cette maladie, a fait que de nouveaux cas sont reconnus régulièrement et on ne peut plus dire actuellement, qu'il s'agisse d'une maladie extrêmement rare. Bien que moins de 100 cas aient été rapportés officiellement dans la littérature médicale, on peut certainement dire sans trop s'avancer que bien plus ont été vus et non rapportés, et que de nombreux cas restent méconnus.

Il est vraisemblable que les progrès accomplis dans le diagnostic de cette affection, permettront de reconnaître un nombre croissant de cas.

Il faut ajouter, qu'il est possible que les concepts actuels sur l'histoplasmose, maladie générale, soient incomplets; en effet, l'histoplasme ne produit pas de toxine, et nous ne savons toujours pas, par quel mécanisme, il peut déterminer une maladie toujours fatale. De plus les voies de sortie de cet organisme sont encore inconnues, on ne retrouve pas de germe, dans l'urine, les déjections ni les expectorations pulmonaires. Enfin le mode de contamination est inconnu.

Pour éclairer ce paragraphe citons quelques phrases prises dans la parasitologie de M. BRUMPT : « Bien que la fréquence des troubles respiratoires, et la gravité des lésions pulmonaires permettent d'admettre une contamination par les voies respiratoires... » d'autre part « ... les constatations des lésions du tractus gastro-intestinal peuvent faire admettre également la contamination par voie digestive, d'autres voies restant possibles ».

La distribution sporadique de l'histoplasmose et sa rareté relative sous sa forme grave et la fréquence

d'intradermo-réactions dans certaines régions et leur rareté dans d'autres, permet de supposer que les germes qui provoquent cette maladie sont probablement répandus dans le monde, mais ne deviennent pathogènes que dans des conditions exceptionnelles, et ils se présenteraient alors comme germes de sortie ».

*
**

PARASITOLOGIE

Avant d'aborder l'étude de l'histoplasmosse pulmonaire proprement dite, introduisons ici quelques brèves données sur l'histoplasme capsulatum, organisme responsable de l'histoplasmosse généralisée, et aussi, comme nous allons tenter de le montrer de l'histoplasmosse pulmonaire.

L'histoplasme, champignon aérobic, peut se présenter sous deux types différents de colonies suivant les considérations du milieu. Une forme mycéliale et une forme lévuliforme.

La forme mycéliale paraît être la moins pathogénique, mais quand l'infection est produite expérimentalement par inoculation intra-péritonéale par exemple chez la souris, l'organisme se transforme, et la forme lévuliforme peut être retrouvée.

Dans sa vie parasitaire, l'histoplasme peut se présenter dans deux conditions : intra-cellulaire ou extra-cellulaire; on trouve les germes intra-cellulaires en grand nombre dans les cellules endothéliales du foie, de la rate, des poumons. Le parasite est entouré d'une capsule. Les éléments extra-cellulaires n'ont été vus que dans la rate. Ils sont entourés d'une capsule également (BRUMPT).

Ce champignon a pu être cultivé sur milieu de Sabouraud, et sur des milieux du sang (DE MONBREUN).

Les colonies se présentent sous forme de petites taches cotonneuses.

Dans la démonstration bactériologique de cet organisme on se heurte aux mêmes difficultés que l'on rencontre dans la preuve bactériologique de la primo-infection tuberculeuse. En fait elle serait plutôt plus difficile, car dans les tissus, l'histoplasme capsulatum est presque exclusivement intra-cellulaire et doit se multiplier principalement sinon exclusivement à l'intérieur des cellules. Aussi à moins que les lésions ne deviennent caséuses et ulcérées, on ne peut en attendre une décharge d'organismes pathologiques. Les expectorations et les lavages d'estomac restent aussi négatifs.

La porte d'entrée de l'organisme est vraisemblablement soit d'origine respiratoire, soit d'origine digestive (l'histoplasme a été démontré capable de traverser la muqueuse intestinale sans laisser de trace de son passage).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions anatomo-pathologiques dues à l'histoplasme furent surtout étudiées par WATSON en 1928, à l'occasion d'études sur l'affection généralisée.

Nous ne rappellerons ici que les traits essentiels de cette anatomie pathologique.

D'une façon générale, l'évolution d'une lésion typique se caractérise par :

- 1° des hyperplasies réticulo-endothéliales;
- 2° des formations granulomateuses;
- 3° des foyers de nécrose.

CHAPITRE II

Historique des travaux de PALMER

En 1938, dans une étude portant sur les réactions à la tuberculine et les examens radio-pulmonaires de 7.000 écoliers de l'Etat de Maryland, les résultats montrèrent qu'une grande proportion de calcifications pulmonaires observées ne pouvaient être mises au compte d'une étiologie tuberculeuse.

En 1940, des recherches ayant pour but de démontrer les relations entre certaines calcifications pulmonaires : la coccidiomycose chez des sujets à cuti-négative, ouvre le chemin à l'étude des infections à fangus et leur rapport avec l'apparition de calcifications pulmonaires. La méthode des réactions cutanées étant utilisée pour permettre le triage sur une grande échelle dans des régions différentes.

En 1940-1941, des travaux de PALMER, Furcolow NILSON sur 500 enfants de l'Etat de Ohio, mirent en évidence à nouveau des calcifications pulmonaires sans étiologie tuberculeuse démontrable. Mais ces nouveaux travaux invalidèrent également la théorie de la responsabilité de la coccidiomycose. Ensuite une étude de tuberculose récente chez des infirmières fut entreprise sur une grande échelle, et on y associe l'inventaire des calcifications non tuberculeuses. De cette étude un fait saillant ressorti : la distribution géographique des cas de calcifications pulmonaires non tuberculeuses.

En 1944, des réactions cutanées à la coccidiomycose sur plusieurs centaines de sujets, dans toute l'étendue du pays, mirent hors de cause l'étiologie coccidiomycosique dans les régions étudiées et alors commencèrent les essais sur d'autres mycoses.

En 1945, Amos CHRISTIE, sur la vue de cas de cuti-négatives et de réactions positives à l'histoplasmine, chez des sujets dont les radio-pulmonaires montraient des calcifications, suggérait qu'une forme bénigne sub-clinique d'histoplasmosse pouvait bien être responsable. Bien que cette hypothèse ne formait pas à elle seule, la preuve d'une relation formelle entre agent pathogène et constatations cliniques, elles incitèrent PALMER à essayer des réactions à l'histoplasmine sur une échelle nationale, aux Etats-Unis. L'objet de ces travaux étant de démontrer si une corrélation statistique valable pouvait être démontrée.

A cette même époque le développement des techniques radiographiques et l'utilisation des caméras radiographiques utilisant un film de 35 mm. permettant la radiographie massive économique, de tranches de la population dans les écoles, les usines, etc... a permis de constater un fait important : la présence de lésions pulmonaires chez de nombreux sujets ne présentant aucun symptôme évident ni antécédent pathologique important.

Ainsi au concept déjà ancien et connu du parallélisme entre l'histoplasmosse généralisée, l'histoplasma capsulatum, germe en cause et les réactions cutanées à l'histoplasmine, dans les régions endémiques venaient s'ajouter, *un fait nouveau dont le caractère de grande fréquence l'emportait au point de vue intérêt pratique, sur les cas rares de la maladie découverte par PALMER. A savoir : l'association de calcifications pulmonaires d'un aspect souvent frappant, chez des sujets en bonne santé apparente, présentant des réactions cutanées*

positives à l'histoplasmine et gardant souvent une cuti-négative.

Ainsi ce que DE MONBREUN soupçonnait dès 1939, c'est-à-dire l'existence d'une forme bénigne localisée d'histoplasmose semblait devoir être confirmée.

Nous présenterons d'abord les cas cliniques qui font l'objet de notre étude, et à propos desquels, nous avons posé le diagnostic d'histoplasmose pulmonaire, ensuite nous retracerons pas à pas, les diverses recherches qui ont permis d'établir ce diagnostic.

CHAPITRE III

Histoplasmose pulmonaire

Avant d'entrer dans la description des cas présentés et pour éviter les répétitions, exposons dès maintenant les conditions générales un peu particulières dans lesquelles nos observations furent prises.

En effet les personnes examinées dans le service, y venaient consulter pour des raisons diverses¹:

— individus venant se soumettre à un examen médical en vue de l'obtention d'une situation;

— marins de la marine marchande soumis à des examens périodiques avant de prendre la mer;

— pendant certaines périodes, nombre de sujets répondant aux appels des campagnes antituberculeuses et désirant un examen radiologique pulmonaire;

— enfin les consultants habituels à tout service de médecine.

D'une façon générale, les consultants étaient soumis à un examen médical complet, comprenant : un interrogatoire, des antécédents pathologiques personnels, et héréditaires; un examen oto-rhino-laryngologique, dentaire, un examen clinique de tous les appareils, cœur, poumons, reins, etc...; enfin un examen radiologique des poumons. Parallèlement à cet examen clinique, des examens de laboratoire portaient systéma-

tiquement sur les urines et la sérologie, ainsi que tout autre examen complémentaire désirable, formule sanguine, vitesse de sédimentation, etc...

Enfin à l'occasion de la découverte de lésions pulmonaires atypiques, c'est-à-dire ne semblant répondre à aucune étiologie reconnue, nous pratiquons des réactions cutanées, à l'histoplasmine et à la tuberculine.

Pour la simplicité de l'exposé nous ferons la description des techniques de ces réactions ainsi que l'exposé général des lésions pulmonaires attribuables à l'histoplasmosse pulmonaire, avec les considérations générales, sur cette affection.

Observations

OBSERVATION N° 1

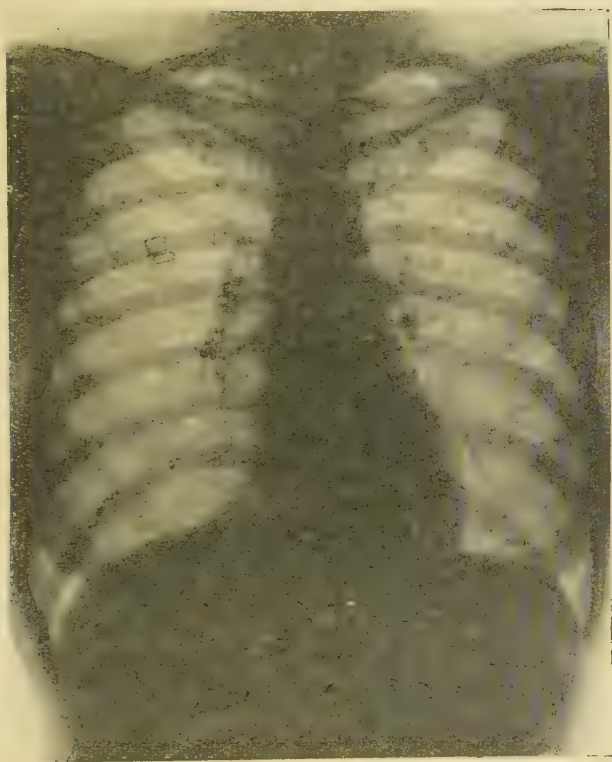


FIGURE N° 1

Cas découvert en janvier 1945 chez une femme de médecin âgée alors de trente-trois ans, à l'occasion d'un examen radiographique fortuit (cliché n° 1).

Aucun antécédent pathologique personnel ou héréditaire digne de mention. Aucun symptôme lors de l'examen médical. Tension artérielle normale, urine négative, formule sanguine normale, vitesse de sédimentation normale.



FIGURE N° 2

Enfin, cuti négative et réaction cutanée positive à l'histoplasmine. De nombreux clichés pulmonaires furent pris à des intervalles réguliers et ne montrèrent aucune évolution, les radiographies restant absolument superposables.

Notre cliché n° 2, pris à un an de distance du premier, en est un exemple.

Nous avons suivi ce cas jusqu'à ce jour et cette personne, jouissant d'une santé parfaite, ne semble présenter aucune pré-

disposition particulière à des atteintes pulmonaires, même banales ou saisonnières, et reste toujours asymptomatique. Cette personne est originaire du district de Colombie et on peut noter que, ayant été élevée à la campagne, elle a été entourée de nombreux chiens pendant son enfance. (Cette remarque trouvera son explication ultérieurement.)

OBSERVATION N° 2

Il s'agit d'un homme âgé de vingt et un ans, né à Kansas (E.-U.), ayant passé la majeure partie de sa vie dans cette région, cuisinier à bord d'un bâtiment de la marine marchande et, comme tel, soumis à des examens médicaux périodiques.

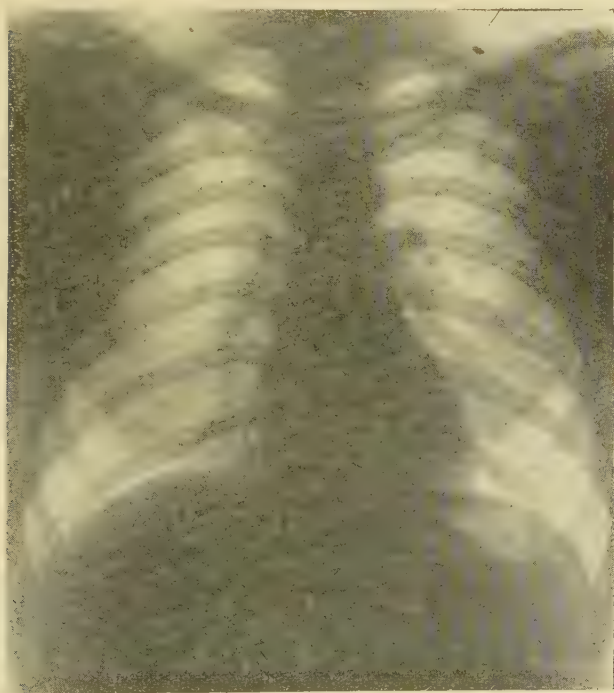


FIGURE N° 3

Ce cas fut découvert lors d'un tel examen, lequel comprenait pour la première fois un cliché pulmonaire (cliché n° 3).

L'examen clinique, lors de cette observation, fut entièrement négatif, ainsi que l'avaient été les examens précédents.

Aucun antécédent pathologique personnel, pas de tuberculose familiale. Sujet en bonne santé et parfaitement asymptomatique. Wassermann négatif. Urine normale. Tension artérielle normale. Formule sanguine normale. Vitesse de sédimentation normale.

Cuti négative.

Réaction à l'histoplasmine positive.

OBSERVATION N° 3

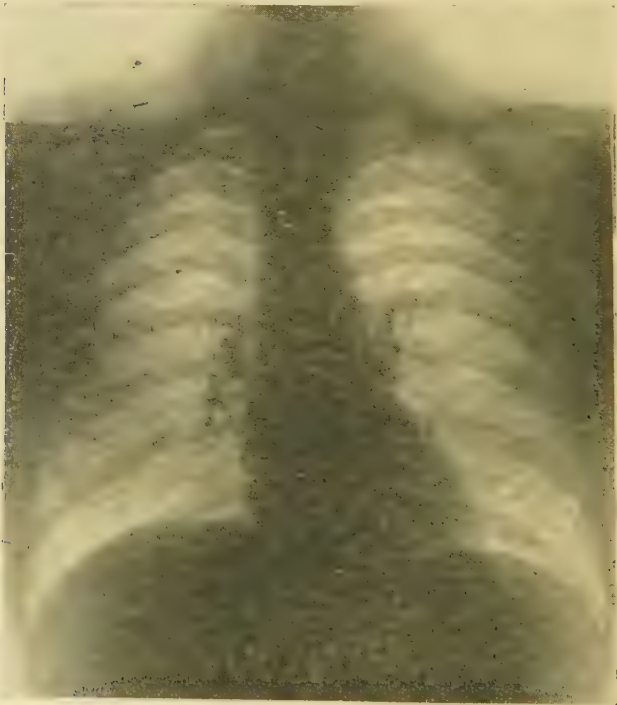


FIGURE N° 4

Il s'agit d'un homme de trente-six ans, électricien-chef de la marine marchande, né dans l'Etat de Montana (E.U.).

Même remarque à propos de cette observation qu'à propos de la précédente, ce sujet comme marin de la marine marchande a été soumis à de nombreux examens médicaux, qui ne donnèrent lieu à aucune constatation positive.

L'examen lors de cette observation est également négatif. Les antécédents ne révèlent rien d'anormal. Sujet entièrement asymptomatique, Wassermann négatif, urines normales.

Tension artérielle, formule sanguine, vitesse de sédimentation, dans les limites normales.

Cuti négative.

Et réaction à l'histoplasmine positive.

OBSERVATION N° 4

Il s'agit d'un marin de la marine marchande, âgé de quarante ans, ayant vécu vingt-deux ans dans l'Etat d'Arkansas (E.U.).

Asymptomatique à plusieurs examens médicaux.

L'examen présent ne révèle rien de plus, au point de vue clinique, que les précédents. Mais ce sujet semble présenter un état de sous-alimentation plutôt en rapport avec des désordres « économiques » que pathologiques.

Dans les antécédents de ce sujet, il semble qu'on puisse placer quelques épisodes pulmonaires d'un diagnostic rétroactif difficile.

Actuellement bien qu'assez peu vaillant, le sujet est asymptomatique.

Sérologie négative, les urines sont normales, la tension artérielle max. 9 min. 6.

Formule sanguine, vitesse de sédimentation dans les limites normales.

Antécédents héréditaires négatifs.

Cuti négative.

Réaction cutanée à l'histoplasmine positive.

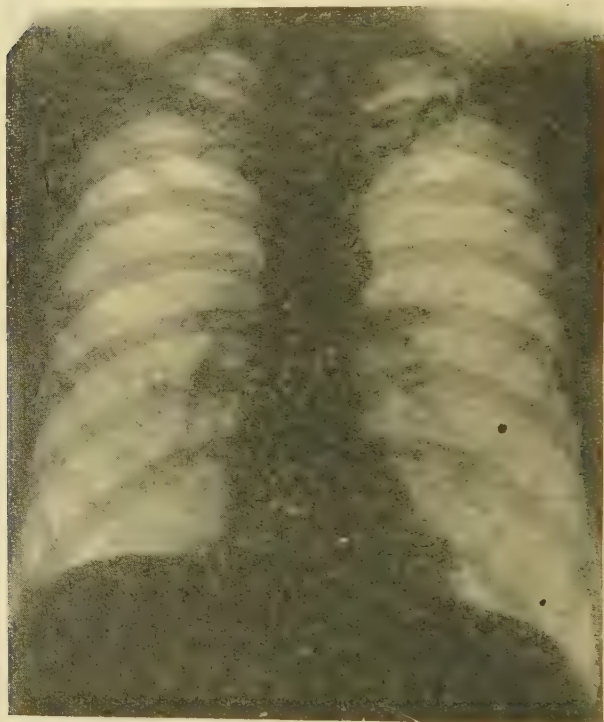


FIGURE N° 5.

OBSERVATION N° 5

Notre dernière observation portera volontairement sur un cas atypique, présentant, au point de vue pulmonaire, une superposition de différentes lésions :

Il s'agit d'un homme de cinquante et un ans, tailleur de granit dans une carrière dans la région de Kansas (E.U.) pendant

une période de 15 ans. Passé médical assez chargé, n'ayant fait l'objet d'aucun diagnostic caractérisé. En apparente bonne santé lors de cet examen fortuit, ce sujet fut rappelé pour une enquête plus approfondie à la suite de la découverte d'une lésion vraisemblablement tuberculeuse du sommet gauche. Mais le malade ne revint pas. Les examens complémentaires furent donc impossibles. Néanmoins l'examen du cliché n° 5 semble montrer, outre la lésion d'origine bacillaire probable du sommet gauche,



· FIGURE N° 6

des lésions de silicose assez avancées, et de plus les calcifications pulmonaires disséminées que l'on retrouve ici, sont assez caractéristiques d'une atteinte d'histoplasmosse pulmonaire. Hypothèse

rendue d'autant plus vraisemblable que le sujet a passé une grande partie de sa vie dans la région de Kansas, qui est connue comme centre endémique de l'histoplasmosse pulmonaire. La lésion d'histoplasmosse pulmonaire étant vraisemblablement antérieure à l'apparition des deux autres pathologies décelées dans ce cliché.

Comme nous l'avons déjà dit, le malade n'étant pas revenu consulter, les réactions cutanées n'ont pas pu être faites.

Devant ces clichés, pour un lecteur non prévenu, en dehors des régions où ces lésions sont susceptibles d'être rencontrées, un diagnostic différentiel ne manquerait pas de se poser, avec toutes les affections susceptibles de produire des calcifications pulmonaires.

Passons-les rapidement en revue.

CALCIFICATIONS PULMONAIRES

Les calcifications pulmonaires peuvent être divisées en deux grandes catégories au point de vue étiologique :

- tuberculeuses;
- et non tuberculeuses.

De toutes les maladies, la tuberculose est celle qui, le plus fréquemment donne lieu à des calcifications pulmonaires, mais de nombreuses autres étiologies restent possibles.

Pendant ces trente dernières années, nombreuses ont été les discussions et les spéculations, dans les littératures médicales à propos des causes possibles de la formation de calcifications pulmonaires disséminées. Plus de 10 étiologies peuvent être avancées :

Il a été dit que les calcifications pulmonaires pouvaient représenter des tuberculoses miliaires guéries, des broncho-pneumonies tuberculeuses guéries, etc... Parmi ces nombreuses causes, la plupart ne donnent pas le tableau de densités bilatérales multiples qui sont

justement celles qui nous occupent ici. Pour ne les citer, voici quelques étiologies non tuberculeuses réunies par divers auteurs :

- les petites embolies calcifiées;
- les multiples phlébolites, pouvant donner un aspect de calcification dans le parenchyme pulmonaire;
- les broncholites;
- les lésions métastatiques;
- les infestations parasitaires;
- un trouble du métabolisme du calcium, aboutissant à un dépôt calcaire dans les poumons, a fait l'objet d'une théorie expliquant certaines calcifications pulmonaires;
- les calcifications à silicozes sont caractéristiques, le plus souvent calcifications en coquille d'œuf, siégeant généralement dans le médiastin;
- une affection donnant volontiers des calcifications pulmonaires multiples, le plus proche d'aspect de celle qui nous occupe est la sténose mitrale;
- enfin ont été incriminées les différentes affections à mycoses, occidiose, aspergillose, etc...

SAYWERS et MERRIWEATHER en 1932, réunissant 125 cas de calcifications pulmonaires disséminées, parmi 18.000 mineurs de l'Etat de Oklahoma, suggéraient qu'en dehors de l'étiologie tuberculeuse, une pneumomycose devait être considérée comme agent étiologique possible. En 1943, LONG et STEARNS, observèrent des calcifications pulmonaires chez plus de 15 % des conscrits originaires de certains Etats du centre Est des Etats-Unis. Il avait été noté depuis plus de vingt ans que dans ces régions on observait un très grand nombre de calcifications pulmonaires chez des sujets à cuti-négatives.

Enfin et pour terminer la plus importante étiologie récente, l'histoplasmosse pulmonaire, qui explique dans certaines régions, des calcifications pulmonaires où la tuberculose ne semble pas intervenir et où les autres causes mentionnées plus haut sont sans grand intérêt.

Ainsi en 1945, PALMA notait que dans la zone centrale des Etats-Unis de nombreux cas de calcifications pulmonaires non tuberculeuses, réagissaient à l'histoplasmine et que cette sensibilité à l'histoplasmine variait avec la région envisagée. Ainsi la notion que la tuberculose est pratiquement la seule affection capable de produire de massives calcifications pulmonaires, tant parenchymateuses que hilaires, semble être sur le point de devoir être révisée dans certaines régions géographiques tout au moins, et l'histoplasmosse pulmonaire, semble devoir devenir, un important diagnostic étiologique géographique des calcifications pulmonaires.

Pendant longtemps des réactions négatives à la tuberculine, en présence de calcifications pulmonaires, étaient interprétées, comme des lésions tuberculeuses, avec perte d'allergie. Mais les études de LONG et STEARN, montrent qu'il y avait une proportion exceptionnellement haute de calcifications pulmonaires, dans les Etats centre Est et quelques Etats à l'est du Mississipi, et que la récurrence de ces réactions à tuberculine négative étaient trop fréquentes, pour être expliquées simplement par une perte d'allergie.

SMITH fit le rapprochement, que ces régions riches en cas de calcifications pulmonaires étaient des foyers endémiques d'histoplasmosse et enfin, les études de CHRISTIE et de PETERSON, démontrèrent bientôt une association entre les réactions à l'histoplasmine et la calcifications pulmonaires chez des sujets à cuti-négatives.

Cependant la démonstration, de la présence de l'histoplasme manquait, car si dans les cas cliniques examinés, les examens de laboratoire, n'indiquaient pas la présence du bacille tuberculeux, ils ne révélaient pas non plus le champignon que l'on tentait d'incriminer. Mais ces méthodes de laboratoire étaient évidemment peu satisfaisantes du fait, que ces cas de lésions pulmonaires révélées par la radiographie sont pratiquement asymptomatiques et par conséquent ne produisent qu'un matériel insuffisant sur lesquelles elles peuvent s'appliquer : pas d'expectoration, ou expectoration banale, etc...

De plus si nous rappelons ici les caractères de l'histoplasme mentionnés plus haut à propos de l'histoplasmosse généralisée, il a été dit que même dans ces cas, où l'organisme se révélait très abondant dans les lésions tissulaires, il n'y pouvait être trouvé dans les déjections.

D'autre part, ces lésions asymptomatiques présentées par des sujets en bonne santé et découvertes à l'occasion d'examens fortuits, ne pouvaient conduire à des examens systématiques. Les vérifications nécroscopiques ne pouvant dans ces conditions qu'être très rares.

Ce fut néanmoins une de ces vérifications post-mortem qui aboutit à l'isolement de l'histoplasma capsulatum d'un ganglion lymphatique hilaire d'un enfant de l'Etat de Tennessee, présentant une forme d'histoplasmosse pulmonaire, avec calcifications. L'enfant étant mort pour une cause différente, où l'histoplasme semblait n'avoir joué aucun rôle.

Cette démonstration mit définitivement sur la voie du rôle possible de l'histoplasmosse dans les affections pulmonaires atypiques. Comme on peut le voir, les méthodes directes, du fait même du caractère asymptomatique de la maladie, étaient difficilement appli-

cables. Il était logique de développer les procédés d'immunologie déjà connus à propos de l'histoplasmose généralisée, pour permettre dans le cas de l'histoplasmose pulmonaire la détection facile sur une grande échelle.

Rappelons donc ici, en quelques mots, les éléments techniques propres à ces procédés appliqués au cas qui nous occupe.

CHAPITRE IV

Méthode des antigènes et intra-dermo réaction utilisant l'histoplasmine

1° PRÉPARATION DE L'HISTOPLASMINE.

L'histoplasmine est du bouillon stérile, filtrat d'une culture d'*Histoplasma capsulatum*. L'histoplasme étant cultivé sur un milieu synthétique très proche de celui utilisé dans la préparation de la tuberculine. Après vérification, que les éléments de ce milieu ne donnent lieu à aucune action allergique, ou réaction non spécifique cutanée.

La préparation et l'utilisation de cette histoplasmine sur une grande échelle, ne datant que de 1945, ne sont pas encore standardisées. Il existe de nombreuses variétés d'histoplasmine de titres divers, un effort étant fait actuellement pour unifier les titres de ce produit et permettre aux chercheurs de comparer leurs résultats.

2° INTRADERMO-RÉACTION A L'HISTOPLASMINE.

Comme pour la coccidiodine, la réaction à l'histoplasmine est recherchée en injectant 0,1 cm³ d'histoplasmine diluée, intradermique à la face antérieure de l'avant-bras. La dilution étant généralement de 1/1.000^e quoiqu'on puisse aller jusqu'à des dilutions de 1/100^e.

Aucune réaction toxique ne fut observée jusqu'à présent. La lecture de la réaction étant faite à la quarante-huitième et à la soixante-douzième heure.

L'induration et l'érythème des réactions étant mesurés.

Il est à signaler ici que l'intradermo-réaction à l'histoplasmine est très souvent négative dans les cas d'histoplasmose généralisée mortels.

Le rapprochement étant à faire ici entre cette réaction négative et celle qu'on observe souvent avec la tuberculine dans la tuberculose aiguë à la période terminale. CHRISTIE et PETERSON, après observation de nombreux cas de ce genre, ont conclu qu'une réaction positive obtenue dans de bonnes conditions avec un antigène de préparation et de dilution correctes, indique une infection à l'histoplasme de pronostic bénin.

On a reproché aux procédés d'immunologie, comme méthode de diagnostic dans les affections à mycose, d'être sujet à erreur soit par défaut d'anticorps, soit par suite de nombreuses réactions croisées existant entre diverses mycoses, mais de l'avis de certains auteurs, ces réactions croisées seraient souvent le fait d'un antigène de préparation incorrecte et de dilution mal réglée, les filtrats trop concentrés faussant souvent les réactions. Les conclusions de ces auteurs étant que l'histoplasmine utilisée dans de bonnes conditions et malgré les réserves précédentes, reste un moyen de valeur dans les recherches épidémiologiques de l'histoplasmose pulmonaire. Enfin, la récente mise au point d'un test de fixation de complément pour l'histoplasmose devrait encore faciliter le diagnostic.

CHAPITRE V

Aperçu des recherches statistiques

Il n'y a seulement que quelques années que la relation entre la sensivité à l'histoplasmine et les calcifications pulmonaires a été démontrée. Dans ce court intervalle, l'intérêt soulevé a résulté dans la publication d'un grand nombre de rapports.

Les statistiques portant sur la fréquence des calcifications pulmonaires disséminées ont été très nombreuses depuis les travaux de PALMER.

Nous ne présenterons ici que des exemples types de ces travaux statistiques.

A. — Une sélection de 113 cas, choisis parmi 45.000 individus examinés et présentés par H. HIGH, H. ZWERLING et M. FURCOLOW (U.S.P.H.S.). Les cas présentés par ces auteurs ont été limités à ceux présentant au moins cinq dépôts calcifiés disséminés dans chaque poumon. De plus, les calcifications devaient couvrir au moins la moitié de chaque champ pulmonaire.

Ces conditions minima posées, ces auteurs divisent les cas présentés en deux groupes.

1° CALCIFICATIONS MILIAIRES.

Les calcifications sont petites, arrondies, de taille uniforme, très nombreuses et réparties largement et

symétriquement dans les deux poumons. Comme une poignée de plomb de chasse éparpillés.

2° CALCIFICATIONS MULTIPLES BILATÉRALES.

Les calcifications sont moins nombreuses, souvent irrégulières, de taille variée et distribuées d'une façon asymétrique.

Ces deux grands groupes peuvent être chacun subdivisés en deux, suivant qu'il y a ou non des calcifications dans les régions hilaires. Cette distribution en deux grands groupes a été faite par ces auteurs, parce qu'ils supposaient que la forme miliaire était le résultat d'une dissémination de l'agent causal par voie sanguine. Alors que la forme bilatérale multiple était vraisemblablement d'origine bronchogénique.

Sur ces 113 cas, 64 étaient des écoliers de la ville de Kansas. Les intradermo-réactions à la tuberculine et à l'histoplasmine furent considérées positives, si l'induration mesurait au moins 5 mm. de diamètre après quarante-huit heures.

Les radiographies pulmonaires de ces écoliers ne présentaient aucun caractère pathologique, abstraction faite des calcifications pulmonaires répondant aux conditions décrites plus haut.

Les réactions cutanées à la tuberculine et à l'histoplasmine donnèrent les résultats suivants :

- 93,5 % donnèrent une réaction positive à l'histoplasmine seule;
- 0 % à la tuberculine seule;
- 3,2 % furent positives dans les deux cas;
- 3,2 % furent négatives dans les deux cas.

Les 49 autres cas furent choisis parmi des écoliers et des infirmières en dehors de la ville. Les analyses furent conduites de la même façon et des résultats analogues furent trouvés :

- 76,1 % donnèrent une réaction positive à l'histoplasmine seule;
- 0 % aucun cas ne fut positif à la tuberculine seule;
- 19,6 % furent positives dans les deux cas;
- 4,3 % furent négatives dans les deux cas.

Combinant les deux groupes pour les 113 cas de calcifications pulmonaires disséminées, les résultats montrent que :

- pas un seul cas ne réagit à la tuberculine seule alors que :
- 86,1 % réagissent à l'histoplasmine seule;
- 10,2 % réagissent aux deux;
- 3,7 % ne réagissent à aucun.

Dernier point, 75 % des cas analysés étaient des sujets soit originaires des régions où PALMER avait déjà trouvé une grande fréquence de réaction positive à l'histoplasmine, soit qui y avaient vécu la plus grande partie de leur vie.

Peu de différences furent notées entre les formes miliaires et les formes multiples bilatérales.

La conclusion des auteurs de cette statistique étant que, s'il n'était pas possible d'affirmer à ce stade que ces calcifications pulmonaires étaient causées par l'agent responsable de la sensibilité à l'histoplasmine, il était possible de dire cependant qu'il en était plus vraisemblablement la cause que le bacille tuberculeux.

Une découverte accessoire intéressante fut faite au cours des études radiographiques que nous présentons. Des points de calcification de la rate furent notés. 80 % des sujets présentant ces lésions ayant une réaction positive à l'histoplasmine, ces foyers de calcification n'ayant pas fait l'objet de recherches détaillées, mais étant seulement une découverte accessoire sur des clichés radiographiques de poumons débordant le thorax

du sujet examiné. On ne pourra faire que le rapprochement entre ces deux localisations de calcification de tissus chez des sujets à réaction cutanée positive à l'histoplasmine. Il est de l'avis de certains auteurs que des calcifications hépatiques peuvent également être trouvées dans certaines conditions, et que ceci serait en faveur de l'hypothèse d'une dissémination de l'agent causal par voie vasculaire.

L'étude statistique précédente représente évidemment le type d'une étude faite dans une région bien délimitée, où on savait déjà que la sensibilité à l'histoplasmine était forte, bien que le rapprochement entre ce fait et la fréquence des calcifications pulmonaires chez les sujets examinés n'ait été faite que récemment. Nombreuses sont les statistiques de ce genre donnant des résultats semblables, il est donc inutile d'en multiplier les exemples ici.

B. — Une autre étude portant sur un matériel plus divers fut entreprise à l'Université de Chicago (W. BEADENKOPF), source intéressante et commode pour l'étude des variations géographiques de la fréquence des réactions histoplasmiques. En effet, en 1947, 9.000 étudiants étaient inscrits dans cette université. Sur ce grand nombre d'étudiants, seulement 30 % venaient de Chicago et des environs, le plus grand nombre venant de toutes les parties des Etats-Unis et plusieurs centaines étant des étudiants étrangers représentant de nombreux pays asiatiques et européens.

Sur l'ensemble du corps étudiant, 6.000 cas furent retenus pour l'étude qui nous occupe. Chaque étudiant remplit un questionnaire mentionnant son lieu habituel de résidence, les endroits où il aurait résidé pour une période supérieure à six mois et, d'une façon générale, les pays et régions visités. Une description systématique de son passé médical et mention de tout contact infectant qu'il aurait pu subir. Chaque étudiant fut

soumis à des réactions cutanées à la tuberculine, coccidioline et histoplasmine. La dose étant de 0,1 cm³ représentant 1/10^e mg. de tuberculine et 1/100^e mg. d'histoplasmine et coccidioline.

Les lectures de ces réactions furent faites à quarante-huit et soixante-douze heures d'intervalle, l'induration et l'érythème des réactions étant mesurés. Les injections et observations étant toutes faites par le même groupe de médecins. Une radiographie pulmonaire fut faite pour chaque étudiant. La lecture de ces clichés étant faite par un seul radiologue n'ayant pas connaissance des résultats des réactions cutanées.

Les réactions cutanées furent considérées positives si l'induration mesurait au moins 5 mm. de diamètre, douteuse entre 1 et 4 mm.

Éliminons d'emblée les réactions douteuses ainsi que les clichés pulmonaires ne montrant que quelques traces de calcifications pulmonaires. Ces réserves faites, les résultats des réactions montrèrent que :

- 26,1 % des sujets furent positifs à la tuberculine;
- 4,1 % des sujets furent positifs à la coccidioline;
- 20,2 % des sujets furent positifs à l'histoplasmine.

Et sur les 6.000 étudiants, 59,5 % réagirent négativement aux trois antigènes.

D'une façon générale, l'importance des réactions cutanées augmentait avec l'âge, la différence entre hommes et femmes étant négligeable.

Les résultats des réactions cutanées aux trois antigènes furent comparés aux résultats radiographiques. Le principal caractère étudié dans ces radiographies étant la présence ou l'absence de calcifications pulmonaires disséminées.

29 % des sujets à histoplasmine positive présentaient des calcifications pulmonaires, contre 14 % des sujets à tuberculine positive.

Il ne faut pas tenir compte du groupe ayant réagi à la coccidiodyne, car il était négligeable.

Dans le groupe réagissant tant à la tuberculine qu'à l'histoplasmine, le taux des calcifications pulmonaires était de 28,4 %.

La proportion la plus élevée de calcifications fut rencontrée chez 56 sujets ayant réagi aux trois antigènes. Dans ce groupe, la proportion étant de 37,5 %. Enfin, la présence de calcifications pulmonaires fut constatée dans 7,5 % des cas n'ayant réagi à aucun antigène.

Le pourcentage d'ensemble des calcifications pulmonaires pour les 6.000 étudiants étant de 13,3 %.

VARIATIONS GEOGRAPHIQUES

Les 6.000 étudiants furent classés géographiquement. Furent considérés comme d'une région ou d'un pays, ceux ayant habité continuellement au moins la moitié de leur vie dans cette région ou ce pays. Sur les 6.000 étudiants, 285 ne pouvant être classés de cette façon, furent qualifiés de « errants » et traités comme s'ils constituaient une unité géographique.

Les réactions positives à la tuberculine classées par région géographique, montrèrent qu'il n'existait pas de différence significative entre les diverses régions en ce qui concerne l'antigène tuberculeux.

Le taux des réactions positives à la tuberculine parmi les sujets « errants » était de 32 %, ce qui était légèrement inférieur au taux le plus élevé trouvé aux Etats-Unis.

Le taux le moins élevé étant de 19,5 %, le plus élevé de 34,6 %.

L'incidence parmi les étudiants étrangers aux Etats-Unis était, d'une façon générale, passablement plus forte, 55,1 %, alors que la moyenne générale américaine n'était que de 23,6 %.

Parmi les étudiants asiatiques, 80 % réagirent à la tuberculine et, dans un sous-groupe, les étudiants chinois réagirent dans la proportion de 96,6 %. Le pourcentage parmi les étudiants européens était de 56,1 %.

La distribution géographique des réactions à la coccidiodyne ne furent par tabulées, vu leur peu d'importance.

La distribution géographique des réactions positives à l'histoplasmine, par opposition aux variations géographiques peu caractéristiques de la sensibilité à la tuberculine, montraient une tendance marquée à dominer dans la section, centre ouest des Etats-Unis, et, nous l'avons dit, étaient associées dans 29 % des cas à des calcifications pulmonaires.

La région endémique correspondant grossièrement au bassin Mississippi, le taux dans le centre même de cette région endémique étant de 70 %, alors que d'une façon générale, dans le reste du pays, la proportion tombait à 7 %. 7 % étant aussi le taux relevé parmi les étudiants étrangers aux Etats-Unis. Parmi eux, les asiatiques réagissant le moins à l'histoplasmine, 2,2 %, mais par contre présentant le plus grand nombre de réactions positives à la tuberculine.

Pour nous résumer et tirer les conclusions permises à ce stade, la région centre ouest formée de six Etats, région endémique de sensibilité à l'histoplasmine, est celle où l'on relève la plus grande proportion de calcifications pulmonaires. Par contre, peu de calcifications pulmonaires sont trouvées parmi les étudiants originaires des régions où la sensibilité à l'histoplasmine est faible.

C. — Enfin, les recherches de PALMER faites aux Etats-Unis sur une échelle nationale, font la démonstration du caractère géographique de la fréquence avec laquelle l'association, réaction positive à l'histoplasmine et calcifications pulmonaires sont trouvées. Ces études portèrent sur 10.000 infirmières. Les conditions de ces recherches étant par ailleurs semblables à celles déjà citées, les résultats permirent à PALMER de diviser le pays en huit régions géographiques.

L'incidence la plus forte étant de 68,3 % et correspondant à la zone déjà décrite précédemment et descendant jusqu'à 5 % sur la côte du Pacifique. En dehors de ces huit régions où les résultats positifs restent appréciables même à la limite inférieure, le reste du pays donnant des réactions négligables, particulièrement le nord-ouest et le sud-est.

Vu la modicité de ce travail, nous jugeons inutile ici d'entrer plus avant dans la description géographique de toutes ces régions. Néanmoins, nous signalerons qu'à l'intérieur même des régions définies par PALMER, la répartition des foyers d'endémie, si l'on peut dire, montre elle-même une figure géographique particulière. Que de plus, et ceci nous semble intéressant, le passage des zones de haute fréquence à celle de basse fréquence se fait par une progression insensible.

Il semble donc bien prouvé maintenant que le facteur géographique est l'élément important de cette étude. Pour compléter les données géographiques précédentes, ajoutons encore qu'il a été observé que la sensibilité à l'histoplasmine au sein des régions endémiques est plus importante au voisinage des cours d'eau et dans les régions humides en général, que dans les zones élevées et sèches. Nous voyons ainsi que dans le complexe géographique intervient un élément climatique, et ceci sans présumer des autres éléments déterminants qui sont encore inconnus.

CHAPITRE VI

A. — ETUDE DES LÉSIONS PULMONAIRES ATTRIBUEES A L'HISTOPLASMOSE PULMONAIRE

Le principal intérêt de la forme pulmonaire d'histoplasmosse est que, sous certains rapports, cette affection ressemble si étrangement à la tuberculose sur un cliché radiographique, qu'elle a souvent été confondue avec cette dernière. La ressemblance la plus frappante entre ces deux affections vient de ce que, dans les deux cas, on trouve des calcifications pulmonaires qui sont souvent si semblables d'aspect qu'il serait impossible de les distinguer si ce n'était que les unes se trouvent chez des sujets hypersensibles à la tuberculine et les autres chez des sujets hypersensibles à l'histoplasmine.

Les aspects radiologiques de ces calcifications pulmonaires peuvent être décrits de la façon suivante :

- 1° calcifications d'aspect miliaire. Dans cette catégorie, les calcifications sont petites, arrondies, de taille uniforme, très nombreuses et très largement distribuées à travers les champs pulmonaires, donnant une impression de symétrie : calcification en grain de plomb;
- 2° calcifications multiples bilatérales. Dans ce type de lésions, les dépôts calcaires sont en nombre plus restreint, de forme irrégulière, de taille variable et répartis d'une façon asymétrique.

Ces lésions, qu'elles soient du type miliaire ou bilatéral multiple, peuvent présenter en outre des calcifications hilaires. Ceci est évidemment la description très schématique des lésions dans leur forme la plus spectaculaire dont nos clichés, et surtout les deux premiers (n° 1 et 1 *bis*), donnent, nous pensons, une bonne illustration.

De très nombreuses variations de ce schéma peuvent évidemment se présenter; on peut par exemple rencontrer de grosses calcifications hilaires, unilatérales ou bilatérales, sans lésion parenchymateuse, etc. Il va sans dire que, sur un bon nombre de clichés, on peut trouver associées des lésions pulmonaires à type histoplasmique et d'autres lésions d'étiologie diverse. Pour n'en citer que deux, présentant un diagnostic différentiel difficile : des lésions de silicose ou de tuberculose pulmonaire. Association illustrée par notre cliché n° 5 où se rencontrent les trois types de lésions.

Les lésions calcifiées décrites plus haut, en l'état actuel des connaissances sur l'histoplasmose pulmonaire, paraissent être des lésions fixées. En faveur de cette hypothèse est la stabilité des lésions à des examens radiographiques successifs (clichés 1 et 1 *bis* pris à un an de distance et ne montrant aucun changement d'autres clichés successifs ne montrant toujours aucune évolution), ainsi que le fait que les sujets présentant ces lésions sont absolument asymptomatiques.

Il serait intéressant maintenant de suivre le processus aboutissant à ces calcifications.

En ce qui concerne la tuberculose pulmonaire, il a été établi que la première lésion est une infiltration chez un individu à cuti positive et que, souvent, il est possible de mettre en évidence le bacille tuberculeux, au besoin après de nombreux examens de laboratoire.

De semblables lésions ont été trouvées chez des sujets à cuti négative mais présentant une réaction

positive à l'histoplasmine et, dans quelques-uns de ces cas, l'*Histoplasma capsullatum* a été isolé. A la lumière de ce qui va suivre, il semble qu'on puisse dire que la guérison, dans l'histoplasmosse pulmonaire, se fait par un processus de calcification.

La démonstration de cette évolution fut faite par FURCOLOW au cours d'une étude sur des écoliers.

Plusieurs centaines d'écoliers, à cuti négatives, à réaction positive, à l'histoplasmine et présentant des lésions d'infiltration pulmonaire, furent suivis par cet auteur pendant une période allant jusqu'à quatre ans. Pendant ce temps, dans certains cas l'infiltration pulmonaire disparaissait complètement sans laisser de trace, dans d'autres, les lésions développaient un aspect fibreux, mais la grande majorité des lésions aboutissait à des calcifications. Tous les enfants du groupe étudié n'ayant par ailleurs présenté aucun antécédent pathologique pouvant être en rapport relié au développement de l'infiltration pulmonaire primitive, furent soumis, à des intervalles réguliers, à des réactions cutanées et des radiographies pulmonaires. Mais comme tous ces enfant étant en bonne santé pendant toute la période d'observation, il n'était pas possible de pousser plus loin recherches et examens.

Les réactions cutanées répétées montrèrent que tous les enfants continuaient à réagir à l'histoplasmine et restaient cuti-négatifs.

D'une façon générale, les lésions précalciques pouvaient être classifiées en infiltrations disséminées, infiltrations de type pneumonique ou foyers nodulaires, bien que souvent la classification fut difficile dans les lésions apparaissant comme intermédiaires à ces types.

Les infiltrations disséminées consistaient en lésions multiples, réparties dans les deux champs pulmonaires, chaque infiltration pouvant aller de la taille d'un grain de millet jusqu'à quelques millimètres de diamètre, et

même jusqu'à des infiltrats de grande taille; dans quelques-unes de ces infiltrations, un noyau central de calcifications pouvait apparaître, c'est à ce type de lésion que semblait s'associer le plus fréquemment des densités de la région hilare.

Les calcifications résultant des infiltrations disséminées sont distribuées à travers le parenchyme avec des variations en taille et forme correspondant à la distribution et à l'étendue des infiltrats primaires, et, comme nous l'avons déjà dit, dans la forme miliaire les calcifications sont petites, rondes et symétriquement distribuées.

Les infiltrations de type pneumonique consistaient habituellement en petites zones d'infiltration mal délimitées et de forme irrégulière, le développement de la calcification pouvant apparaître dans chacune d'elle soit sous forme de petits foyers disséminés, soit par une seule calcification apparaissant au milieu d'une zone reprenant un aspect parenchymateux normal.

Les lésions nodulaires consistaient en zone de densités bien délimitées variant en taille en 1/2 à 4 cm. de diamètre. Un noyau calcifié central se développant dans une zone de densité, semble être une évolution assez caractéristique de cette lésion, bien que dans de nombreux cas la calcification, au cours de son développement, semblait recouvrir toute la lésion primaire, ou bien encore la calcification se faisait par petits foyers à l'intérieur de l'infiltration pulmonaire primitive.

Les adénopathies des régions hilaires étaient trouvées dans plus de la moitié des cas présentés dans cette étude. La calcification procédant soit par un dépôt calcaire homogène, soit par des dépôts granuleux juxtaposés donnant l'image d'une mûre et révélant la situation anatomique de ces ganglions, sur le cliché, d'une façon tout à fait remarquable (voir clichés 1 et 2).

Etant donné ce qui précède, on peut, semble-t-il maintenant, sinon affirmer, du moins poser comme une hypothèse probable que les calcifications pulmonaires décrites représentent une forme fixée bénigne d'histoplasmose pulmonaire.

Un dernier maillon manquait encore dans la chaîne d'évidence présentée en faveur de cette hypothèse. Pour parfaire la démonstration, des efforts furent faits pour découvrir le tout début des lésions pulmonaires attribuables à l'histoplasmose pulmonaire. Ce fut encore FURCOLOW qui apporta cette dernière preuve par une étude d'écoliers également. Il suivit l'évolution de sujets qui, au départ, présentaient des radiographies pulmonaires négatives. Ces mêmes sujets réagissant négativement à l'histoplasmine et à la tuberculine, et chez qui il observa sur des clichés pulmonaires successifs l'apparition d'infiltrations pulmonaires ou d'adénopathies hilaires, ou l'association des deux. En même temps que la réaction à l'histoplasmine virait et devenait positive. Ces infiltrations ne pouvant être sur la vue des radiographies différenciées de tuberculoses bacillaires en évolution. Mais *Histoplasma capsullatum* fut isolé chez un de ces enfants présentant des lésions en voie de calcification.

Ainsi, l'évolution a été suivie depuis des radiographies négatives, des réactions cutanées négatives, à l'apparition de lésions parenchymateuses pulmonaires concordant avec un virage de ces réactions cutanées, jusqu'à des foyers calcifiés fixes dans les poumons associés à une réaction positive à l'histoplasmine chez des sujets ne réagissant le plus souvent à aucune autre antigène.

B. — SYMPTOMATOLOGIE

Les lésions calcifiées rencontrées dans l'histoplasmose pulmonaire sont, dans la grande majorité des cas,

asymptomatiques, et ne sont le plus souvent que des découvertes d'examens radiologiques soit systématiques, soit fortuits, comme il a déjà été dit au début de ce petit travail.

Il ressort également des observations d'enfants de FURCLOW, que même l'apparition et l'évolution des lésions chez les enfants n'a donné lieu à aucun symptôme, ou bien à quelques symptômes d'ordre banal ne se prêtant à aucune systématisation. D'une façon générale, tous les chercheurs semblent d'accord sur ce point. Quelques observations, cependant, font mention de quelques symptômes pulmonaires : une toux chronique, expectoration banale, anorexie, fatigue, perte de poids. Mais les signes essentiels restant toujours la présence de calcifications pulmonaires.

Ce qui permet de conclure à la bénignité de cette affection pulmonaire semblant se délimiter d'elle-même et aboutissant à une guérison complète.

C. — EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie de l'histoplasmosse pulmonaire est encore en cours d'étude l'étroite analogie avec la coccidiomycose et, dans une certaine mesure, avec la tuberculose, suggère que la voie respiratoire est vraisemblablement une porte d'entrée de l'histoplasme. Ce fut EMMONS qui rapporta, en 1949, la présence de l'*Histoplasma capsulatum* dans le sol des régions endémiques et également la présence du parasite chez les rats de ces mêmes régions. Mais le mode exact de propagation de cette affection n'a pas encore été démontré. Le rôle réel du rat dans l'épidémiologie de l'infection à l'histoplasme, quelle qu'en soit sa forme clinique, n'est pas encore prouvé, mais la notion que le rat est un hôte ou réservoir d'histoplasmes donne un moyen

de recherche dans la détermination de la répartition géographique de l'histoplasme.

Le rat est, parmi les animaux, celui qui est le plus également réparti dans le monde, son rôle de vecteur dans la transmission des maladies infectieuses à l'homme n'est pas à démontrer. Comme le rat est susceptible, ainsi qu'il a été démontré, de contracter l'histoplasmosse sous une forme chronique, et comme on peut trapper ces animaux en quantité dans des buts de vérification, on peut ainsi vérifier la présence ou l'absence de l'agent pathogène dans différentes régions. Signalons aussi que, depuis le premier cas d'histoplasmosse chez un chien rapporté par DE MONTBREUN en 1939, les cas connus se sont multipliés et, dans plusieurs, la démonstration de la présence du champignon par culture a été faite. Ajoutons que le chien étant l'animal vivant en contact le plus intime avec l'homme, certains chercheurs ont suggéré qu'il était possible que le chien puisse être un vecteur de transmission de l'infection soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire des puces et tiques. Effectivement, l'*Histoplasma capsulatum* fut retrouvé par culture dans les tiques parasitant un chien. Rappelons encore ici l'observation publiée au Brésil, d'un enfant et d'un chien étant atteints simultanément d'histoplasmosse généralisée. Enfin, un cas publié aux Etats-Unis, en 1950, d'histoplasmosse expérimentale chez un chien, expérience qui montra qu'après une période assez longue comprenant des signes généraux pulmonaires et radiologiques marqués, l'évolution se fit vers la guérison. Une réaction cutanée positive à l'histoplasmine étant obtenue vingt-six jours après l'inoculation.

Ces notions épidémiologiques et les quelques tentatives expérimentales faites jusqu'à ce jour, ne peuvent jusqu'à présent qu'être rapportées à l'histoplasmosse maladie générale, observée pour la première fois par

PALMER en 1906, passant pour une maladie rare et à terminaison fatale chez l'homme.

C'est ici qu'il faut opposer la très grande fréquence des cas de calcifications pulmonaires disséminées, rencontrées dans certaines régions géographiques assez limitées des Etats-Unis et attribuées avec beaucoup de vraisemblance à l'*Histoplasma capsullatum*, se traduisant cliniquement par une bénignité presque absolue aux cas sporadiques, d'histoplasmose généralisée, maladie presque toujours fatale, trouvés dans diverses parties du monde.

En l'absence d'évidence contraire, il serait permis de formuler l'hypothèse suivante. Que cette affection générale grave, bien que rare et peut-être souvent méconnue, est plus fréquemment distribuée dans le monde, que ne le laisseraient supposer les quelques cent cas décrits jusqu'à présent dans la littérature médicale. La démonstration de la présence de l'histoplasme chez le rat dans des régions où des cas d'affection généralisée humaine n'ont pas été signalés, prouve néanmoins la présence de l'agent pathogène dans ces régions. L'homme y est donc exposé, et bien que non diagnostiqués, des cas humains peuvent fort bien s'y produire. Si tel était le cas, la disproportion entre les cas multiples d'histoplasmose pulmonaire bénigne et la rareté des formes généralisées graves dues au même organisme serait moins flagrante.

Enfin, pour terminer ce chapitre d'épidémiologie, rappelons ici un passage pris dans un ouvrage de M. BRUMPT, et déjà cité au début de ce travail, passage ayant trait à l'épidémiologie de l'histoplasmose généralisée. « La distribution sporadique de l'histoplasmose et sa rareté relative sous sa forme grave le plus souvent mortelle, et la fréquence d'intradermo-réaction dans certaines régions, et sa rareté dans d'autres, permet de supposer que les germes qui provoquent cette

maladie sont probablement répandus dans le monde, mais ne deviennent pathogènes que dans des conditions exceptionnelles, et ils se présenteraient alors comme germe de sortie. » Ceci ne semblerait pas infirmer le fait qu'en dehors des conditions exceptionnelles requises pour permettre l'éclosion d'une forme grave de l'histoplasmosse, il ne puisse exister, dans les régions où l'histoplasmosse a été retrouvée même sous une forme non virulente ne donnant pas lieu à la forme mortelle de la maladie, des formes bénignes pulmonaires asymptomatiques. D'ailleurs, cette hypothèse semble déjà avoir été posée par certains auteurs, puisque quelques tentatives de dépistage d'une forme pulmonaire bénigne d'histoplasmosse ont été faites tout récemment en Angleterre et en Hollande, sur une petite échelle d'ailleurs, sans résultats positifs jusqu'à présent.

Conclusion

Pour conclure cette courte étude, il semble qu'on puisse avancer que les cas bénins d'histoplasmosse pulmonaire présentés dans cette thèse, et dont les signes se résument de la manière suivante :

- calcifications pulmonaires multiples disséminées d'aspect souvent très caractéristique;
- réactions cutanées positives à l'histoplasmine coexistant souvent avec une réaction négative à la tuberculine;
- absence remarquable de symptôme;

soient une primo-infection d'une atteinte parasitaire, capable de produire une sensibilité à l'histoplasmine. Primo-infection guérissant dans la très grande majorité des cas, ou restant dans le cadre d'une forme bénigne et ne se généralisant que dans un petit nombre de cas, pour donner lieu à une affection grave du système réticulo-endothélial avec atteintes multiples.

Cette forme d'histoplasmosse pulmonaire bénigne n'a été jusqu'à présent décrite qu'aux Etats-Unis.

Cependant, la découverte du fait que le rat, et peut-être d'autres rongeurs, que le chien et les parasites de ces animaux sont parfois les hôtes de l'*Histoplasma capsulatum*, et cela dans des régions autres que celles où l'endémicité avait été reconnue, étend considérablement la répartition géographique de l'agent pathogène. Si comme nous l'avons déjà dit, on peut s'attendre à

trouver la forme générale de l'affection largement répartie dans le monde, il serait également logique de penser que la forme pulmonaire bénigne asymptomatique, guérissant par des calcifications pulmonaires, doit aussi pouvoir se trouver en dehors des régions endémiques de l'Amérique du Nord.

Ce travail restreint n'a visé qu'à la description d'une pathologie pulmonaire, de connaissance récente, de caractère curieux et d'intérêt géographique.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LAVIER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

- BRUMPT (Professeur). — Parasitologie.
- SAWYERS et HERIWEATHER. — Affections pulmonaires d'étiologie indéterminée, 1932.
- DE MONBREUN. — Le chien, hôte naturel de l'histoplasme caplatum, 1939.
- LONG et STEARNS. — Examens médicaux chez des conscrits, 1943.
- EMMONS, OBSON, EBRIDGE. — Etude du rôle des fungus dans les affections pulmonaires, 1945.
- PALMER. — Calcifications pulmonaires non tuberculeuses et réaction à l'histoplasmine, 1945.
- Répartition géographique de la sensibilité à l'histoplasmine, 1946.
- IVERLING et PALMER. — Calcifications pulmonaires. Etude radiologique, 1946.
- CHRISTIE et PETERSON. — Calcifications pulmonaires chez des sujets à réaction négative à la tuberculine, 1945.
- Sensitivité à l'histoplasmine, 1946.
- Histoplasmosse bénigne et calcifications pulmonaires, 1946.
- HIGH. — Calcification de la rate, 1946.
- HIGH, ZWERLING et FURCOLOW. — Calcifications pulmonaires disséminées, 1947.

FURCOLOW, NANTZ et LEWIS. — Aspect radiologique d'infiltrations pulmonaires persistantes associées à une sensibilité à l'histoplasmine, 1947.

EMMONS, BELL et OLSON. — Histoplasmose chez le rat, 1947.

EMMONS. — L'histoplasma capsulatum dans le sol, 1949.

BEADENKOPF, LOOSLI, LACK, RICE et STATTERY. — Etude portant sur 6.000 étudiants de l'Université de Chicago (calcifications pulmonaires, associées à des réactions cutanées à l'histoplasmine).

PALMER et PETERSEN. — Etude des lésions pulmonaires, de réactions cutanées sur des infirmières, 1950.

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIV^e)
